

学位授与番号	医博甲第1106号
学位授与年月日	平成6年1月31日
氏名	山崎 芳文
学位論文題目	Epstein-Barr ウイルス(EBV)転写調節因子 ZタンパクのEBVプロモーター特異的活性化機構の解析
論文審査委員	主査 教授 古川 仍 副査 教授 清木 元治 教授 山本 健一

内容の要旨および審査の結果の要旨

Epstein-Barr ウイルス(EBV)は、Epstein 等によって発見されたヘルペスウイルスで、伝染性単核球症の病原体でありパーキンソン病および上咽頭癌の発症にも深く関与している。EBV 初期遺伝子 BZLF1 遺伝子にコードされる Zタンパクは、宿主細胞内に潜伏感染したEBVを複製サイクルに誘導する転写調節因子である。このZタンパクは細胞性転写調節因子であるAP-1ファミリーとりわけFosタンパクとの間にそのアミノ酸配列において高い相同性を有する。ZタンパクはAP-1ファミリータンパクと共通のDNA配列を認識・結合するにもかかわらず細胞性AP-1ファミリータンパクにより制御される細胞性遺伝子プロモーターを活性化することができない。

本研究ではZタンパクのEBVプロモーター特異的活性化機構を検討するために、Fosタンパクとの融合タンパクを作製しEBVのBMRF-1およびBHRF-1遺伝子プロモーターと細胞由来の92kDa-4型コラゲナーゼおよび組織特異的マトリックスメタロプロテナーゼ阻害物質(Timp)遺伝子プロモーターからの転写活性化能をZタンパクと比較検討し、次の結果を得た。

1. ZタンパクはEBVのBMRF1, BHRF1遺伝子プロモーターを活性化したが、AP-1ファミリーにより制御される細胞性遺伝子92kDa-4型コラゲナーゼおよびTimpプロモーターを活性化することができなかった。
2. ZタンパクのN末端99アミノ酸は転写活性化に必須の領域であったが、この領域はFosタンパクの対応する領域と置換可能であった。したがってこの領域を転写活性化領域と同定した。
3. ZタンパクのN末端110アミノ酸領域をFosタンパクの対応する領域と置換するとウイルスプロモーターに対する活性化能を喪失し細胞性プロモーターに対する活性化能を新たに獲得した。したがってこの領域から転写活性化領域N末端99アミノ酸を除いた100-110アミノ酸領域をプロモーター特異性決定領域と同定した。
4. Zタンパクのプロモーター特異性決定領域中の4個のグルタミン中4個とも置換するとウイルスプロモーターに対する活性を喪失し、108番目のグルタミンを置換すると細胞性プロモーターに対する活性を獲得した。
5. Zタンパクのプロモーター特異性は、144-168アミノ酸領域をFosタンパクの対応する領域と置換することによっても変化させることが可能であった。

以上の結果からZタンパクのプロモーター特異性が複数の領域により規定されていることが明らかとなった。このことはZタンパクのプロモーター特異性は特定の部位によってのみ決定されているというよりは全体の立体構造によるものであると推測された。

以上、本研究は、Zタンパクのプロモーター特異性決定機構を明らかにし、転写制御機構の研究にきわめて重要なモデルを示したものとして高く評価された。